1912

Beiträge zur Wirkung des Digipuratum.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY NOV 15 1912

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

EUGEN HAIL

aus Hof a. Saale.

Tag der mündlichen Prüfung: 2. März 1912.

223

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät

Referent: Herr Professor Dr. Jamin.
Dekan: Herr Professor Dr. Jamin.

Einleitung.

Schon seit langer Zeit sind die Blätter des roten Fingerhutes (Digitalis purpurea) als Heilmittel bekannt. Die ersten näheren Mitteilungen scheinen von dem Engländer Withering herzurühren, der vor mehr als 125 Jahren im roten Fingerhut den wirksamen Bestandteil im Geheimrezept einer alten Frau erkannte. Schon er beobachtete in der Digitalis ein charakteristisches Herzmittel. Er beobachtete aber auch ferner schon die Kumulation und wußte, daß die Wirkung der Digitalis jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen ist.

Im Lauf der Jahre haben wir an der Hand vielfacher Erfahrungen unsere Kenntnisse erweitert. Wir wissen, daß der wirksame Gehalt der Blätter häufig größer ist in der wild wachsenden, als in der kultivierten Pflanze, daß die Blätter nur aus einer hügeligen Gegend stammen und kurz vor der Blüte gesammelt werden sollen (die kräftigste Wirkung sollen die aus dem Harz und den Vogesen stammenden Blätter besitzen), daß nach langen Regenperioden eine geringere Sorte geerntet wird, alles Umstände, die es erklärlich machen, daß durch Untersuchungen von A. Fränkel in Heidelberg und fast gleichzeitig von Ziegenbein in Marburg Unterschiede in der Wirkungsstärke der Digitalis bis zu 400 % festgestellt wurden. Daß sich hieraus Übelstände für die Therapie ergeben müssen, ist leicht einzusehen. Es hat daher an mannigfachen Versuchen nicht gefehlt, die die Herstellung eines bezügl. Dosierung und Wirkung möglichst einheitlichen Digitalispräparates bezweckten.

Withering empfahl ferner als Hauptindikation für die Digitalistherapie: „wenn der Puls schwach intermittierend und gar nicht gespannt ist, wenn das Aussehen des Kranken blaß ist und er um den Mund und die Augen blau aussieht, die Haut kalt anzufühlen, der Unterleib locker und das Wasser in demselben beweglich ist oder wenn die geschwollenen Glieder schon vom Druck der Finger leichte Gruben zurücklassen,“ [1]) kurz: er wollte die Digitalis erst angewandt wissen im Stadium der schweren Dekompensation.

[1]) Penzoldt-Stintzing, Handbuch d. ges. Therapie, Bd. III, S. 347.

Auch hierin ist heute unser Standpunkt ein wesentlich anderer. Heute warten wir nicht mehr die schwere Dekompensation ab, sondern wir suchen ihr gleich bei ihren ersten, leise drohenden Anfängen entgegenzutreten oder durch prophylaktische Therapie auch diese zu verhindern, dem medizinischen Grundsatz folgend: die beste Therapie liegt in der Prophylaxe. Wir werden also als allgemeine Indikation für die Digitalisation nicht nur auffassen: anhaltende Herzschwäche und deren Folgezustände wie venöse Stauung mit kleinem unregelmäßigem oder frequentem Puls, sondern „der Puls kann regelmäßig und normal häufig, ja sogar abnorm selten sein und doch gibt man Digitalis mit unzweifelhaftem Nutzen". [1]) Es ist nach Penzoldt sogar bei einer Pulszahl bis auf 40 ja 30 herab nicht nur Besserung überhaupt, sondern auch keine weitere Abnahme, ja eine Zunahme der Pulsfrequenz eingetreten.

Robert Tissot (Folia Serologica, Band III, 1909) will diese Indikation der Digitalis noch erweitern, wenn er den Gedanken ausspricht, „daß Digitalis immer da angezeigt ist, wo das Herz mehr Arbeit als gewöhnlich zu leisten hat, in den Fällen auch, wo es nicht gut genährt ist (Toxin und Zelltrümmer führendes Blut) und deswegen in schlechten Verhältnissen arbeiten muß, in allen Fällen endlich, wo es heißt, so schnell als möglich den Blutkreislauf zu beschleunigen, um Toxine zu verbrennen, d. h. um das Blut zu entgiften".

Mit der Durchführung dieses Gedankens sind die Grenzen der Digitalisanwendung ganz beträchtlich erweitert und erstrecken sich damit nicht nur auf die primären Erkrankungen des Herzens, sondern auch auf Affektionen, die das Herz erst in zweiter Linie in Mitleidenschaft ziehen, und das sind vor allem akute Infektionskrankheiten sowohl allgemeiner Art als auch besonders die der Lungen, die ebenso wie deren chronische Erkrankungen (chronische Bronchitis, Emphysem u. a.) durch Vermehrung der Widerstände im Lungenkreislauf besonders vom rechten Herzen eine vermehrte Arbeitsleistung verlangen. Das sind ferner (nach Sahli) chronische Erkrankungen der Gefäße (Arteriosklerose) und der Nieren, die doch früher oder später eine Schädigung des Herzens zur Folge haben. Die Digitalisbehandlung auch der chronischen Erkrankungen kann umso unbedenklicher vorgenommen werden als nach Hirsch [2]), der sich auf die Untersuchungen von A. Fränkel stützt, die alte Auffassung, daß durch Angewöhnung an die Digitalis bezw.

[1]) Penzoldt: Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung.
[2]) Penzoldt-Stintzing, Handbuch d. ges. Therapie, Band III, S. 347.

zu frühe Anwendung die Kranken später der Digitaliswirkung verlustig gehen könnten, entschieden falsch ist. Um dieser ausgedehnten Indikationsstellung, die, da sie sich auch auf chronische Erkrankungen erstreckt, die Möglichkeit einer länger dauernden Digitalisanwendung beansprucht, gerecht zu werden, und um ein möglichst zuverlässig und gleichmäßig wirkendes Präparat herzustellen, hat man verschiedene Wege eingeschlagen; einmal, man versuchte die Lieferung von gleichmäßig wirksamer Droge. Das ist jedoch aus den oben angeführten Gründen äußerst schwierig, da die Wertigkeit der Droge mit dem Standort wechselt. Auch scheint die Toleranz einzelner Volksstämme gegenüber einem so differenten Mittel wie der Digitalis eine verschiedene zu sein. Schon Felix von Niemeyer machte die Erfahrung[1]), daß die Dosen, die er in Greifswald zu verordnen gewohnt war, in Tübingen bereits Vergiftungserscheinungen machten und nach Veiel erreicht man bei der württembergischen Bevölkerung vielfach die gleichen Erfolge wie in Nord- und Mitteldeutschland in derselben Zeit mit merklich kleineren Dosen.

Ferner suchte man durch die Anwendung der chemisch reinen wirksamen Bestandteile der Digitalis zu einer sicheren quantitativen Dosierung zu gelangen, und zwar kommen, nach Ausschaltung der sogen. Ballaststoffe, besonders des Digitonins und anderer saponinartiger Stoffe, das Digitalin und das sehr stark wirkende Herzgift Digitoxin in Betracht. In Frankreich hat besonders das Digitalin Nativelle schon sehr verbreitete uud anerkennende Verwendung gefunden. Doch sind nach Tappeiner die verschiedenen im Handel befindlichen reinen Digitalinpräparate kein voller Ersatz der Folia Digitalis, weil in diesen das Digitoxin die Hauptrolle spielt. Nach Gottlieb-Tambach verteilt sich nämlich die Gesamtwirkung zwischen Digitoxin und den anderen Bestandteilen derart, daß 57—60 % der Einheiten[2]) auf die Digitoxinfraktion und 40 — 43 % auf die anderen wirksamen Bestandteile kommen.

Auch die Anwendung des isolierten Digitoxinum crystallisatum hat, da es infolge seiner Wasserunlöslichkeit (es ist nur in Alkohol löslich) an der Applikationsstelle lange liegen bleibt, intensive lokale Reizungen und verzögerte und ungleichmäßige resorptive Wirkung zur Folge. Diese Erscheinungen sind bei Herzkranken umso unangenehmer,

[1]) Penzoldt-Stintzing, Handbuch d. ges. Therapie, Band III, S. 350.

[2]) Unter Einheit ist nach Gottlieb zu verstehen die kleinste Menge der zu prüfenden Substanz, welche beim Frosch und zwar einer Temporaria von ca. 30 g Gewicht innerhalb 30 Minuten gerade noch den systolischen Herzstillstand herbeiführt.

als bei diesen schon durch die Stauungskatarrhe des Magens Appetit und Verdauung meist sehr gestört sind.

So wenig zweckmäßig nun die Anwendung der einzelnen Digitalisbestandteile erscheint, umso bemerkenswerter ist der therapeutische Effekt der vereinigten Digitaliskörper. Es galt also ein Präparat zu finden, das eine Kombination der wirksamen Digitalisbestandteile darstellt, das bei Eliminierung aller überflüssigen und schädlichen Stoffe eine den besten Digitalisblättern ebenbürtige, sichere und gleichmäßige Wirkung garantiert, das bei der Aufnahme möglichst geringe Reizerscheinungen auslöst und das schließlich auch eine verschiedene Applikationsweise gestattet. Und so hat die Firma Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rh. vor einigen Jahren ein Präparat auf den Markt gebracht, von dem man bei seiner Herstellungsweise erwarten kann, daß es den verschiedenen Ansprüchen genügt. In diesem Präparat, dem Digipuratum, „sind die wirksamen Digitalisglykoside im gleichbleibenden Verhältnis mit Milchzucker so eingestellt, daß die physiologische Wirkung von 1 g = 80 Froscheinheiten entspricht". Nach Gottlieb-Tambach ist es ein Gemisch der Gerbsäureverbindungen der Digitalisglykoside mit etwas überschüssiger Gerbsäure. Diese Digitoglykotannoide kann man durch Aufnehmen in Alkohol und mehrmalige Behandlung mit wasserfreiem Aether als gelb gefärbte, sehr hygroskopische Pulver gewinnen. Sie sind fast unlöslich in kaltem Wasser und verdünnten Säuren, in warmem Wasser etwas löslicher, dagegen außerordentlich leicht löslich in verdünnten Alkalien. Nach Gottlieb-Tambach ist im Digipuratum nicht nur die Wirkungsstärke, sondern auch der Digitoxingehalt immer der gleiche, während es frei ist vom Digitonin und den Ballaststoffen, die als therapeutisch wertlose Bestandteile 85—90 % der Trockensubstanz der Digitalisblätter ausmachen. Die Glykoside enthält es in einer bei der sauren Reaktion des Mageninhaltes noch unlöslichen Form. Es werden also Magenstörungen, die besonders bei empfindlichen Verdauungsorganen durch die gewebschädigenden Eigenschaften der freien Glykoside leicht ausgelöst werden, möglichst hintangehalten. Dies haben deutlich die Sektionsergebnisse bei mit Digipuratum vergifteten Tieren ergeben, bei denen nach Franzen der Magen frei von jeglichen Veränderungen auch bei Verabreichung per os geblieben war, während der Darm sich katarrhalisch erkrankt zeigte. Natürlich liegt es im Charakter des Präparats, daß resorptive Intoxikationserscheinungen, die auf zu starke Dosierung bezw. Kumulation zurückzuführen sind, nicht ausbleiben werden. Doch ist auf Grund der bisherigen Erfahrungen die

Erwartung berechtigt, daß die Vermeidung von derartigen Störungen mit einem gleichartigen und ausgewerteten Präparat viel besser gelingt als mit den bisherigen Methoden. Außerdem haben die pharmakologischen Befunde von Schüttler, die durch die Untersuchungen von Veiel ihre Bestätigung fanden, bewiesen, daß die Toxizität des Digipuratums nur halb so groß ist wie die der Digitalisblätter und zwar zeigte sich dies an den Nebenwirkungen, die bei Digipuratumdarreichung erst dann eintraten, wenn eine doppelt so starke Diurese erzielt war als durch die gleiche Menge der Folia Digitalis. Diese geringere Toxizität des Digipuratums erklärt es auch, daß die therapeutischen Dosen von den toxischen sehr weit entfernt liegen, sodaß sich Intoxikationen bei Verwendung des Digipuratums leicht vermeiden lassen.

Müller in Heidelberg, Riebold in Dresden, Brugsch in Berlin, sowie vergleichende Untersuchungen mit g-Strophantin haben gezeigt, daß der Eintritt der Digitaliswirkung mit Digipuratum schneller war, daß die Vertiefung und Dauer der Wirkung ausgesprochener und konstanter war als bei Verwendung der isolierten Digitalisglykoside.

Daß die Besserung der Kreislaufverhältnisse auch eine vermehrte Urinausscheidung zur Folge hat, ist nicht verwunderlich. Doch treten Beginn der Diurese und Abnahme der Pulsfrequenz nicht immer gleichzeitig ein. Aus dieser zeitlichen Dissoziation der Wirkung glaubt Szinnyei Schlüsse zur Beurteilung des Herzmuskels ziehen zu können in der Weise, daß bei noch gutem Herzmuskel Abnahme der Frequenz und gleichzeitig Eintritt der Diurese zu beobachten ist, während bei schlechtem Myokard die Diurese erst nach Abnahme der Frequenz anzusteigen beginnt. Veiel hat diese Feststellungen nur gelegentlich bestätigen können und hält bei dem Mangel jeder Gesetzmäßigkeit dieser Erscheinung Szinnyei's Beobachtung bis jetzt für nicht verwertbar.

Untersuchungen von Löwi und Jonesku haben die bemerkenswerte Tatsache ergeben, daß die Digitaliskörper beim gesunden Tier eine kaum nennenswerte diuretische Wirkung zeigen und von Hedinger wurde dies durch Verwendung von Digipuratum bestätigt. Beim nephritisch gemachten Tier jedoch tritt eine Steigerung der Urinausscheidung ein und zwar nimmt man an, daß es sich hier nicht um eine indirekte Wirkung auf dem Wege durch das Herz handelt, sondern um eine direkte Wirkung auf die überempfindlich gewordenen Nierengefäße der nephritisch gemachten Tiere.

Schließlich sei noch ein Umstand erwähnt, der sehr für die Verwendung des Digipuratums spricht, das ist die Möglichkeit der verschiedenen Applikationsweise. Wo bei besonders empfindlichen Patienten die Darreichung per os nicht angebracht ist und besonders, wo es sich um Erzielung einer schnellen Wirkung handelt, kann die intravenöse, und wo diese zu sehr erschwert ist, die intramuskuläre Injektion angewandt werden. Die subkutane Anwendung ist besser zu unterlassen, da, wie ich am eigenen Körper erfuhr, der Schmerz im Moment der Injektion ein ziemlich heftiger und die entstehende Infiltration fast 2 Tage schmerzhaft ist, Beschwerden, die für empfindliche Kranke, zumal bei mehrmaliger Anwendung sicherlich unangenehm sind. Dagegen haben wir mehrmals bei subkutanen Kochsalzinfusionen, um eine ausgiebigere und nachhaltigere Wirkung zu erzielen, eine oder zwei Ampullen Digipuratum zugesetzt und günstige Resultate davon gesehen.

Seit ungefähr $1^1/_2$ Jahren steht das Digipuratum im Bürgerspital zu Diedenhofen in Verwendung. Gleich an dieser Stelle möchte ich dessen Chefarzt, Herrn Dr. Hasse, meinen herzlichsten Dank aussprechen für sein liebenswürdiges Entgegenkommen und für die Ueberlassung dieser Arbeit.

Nachfolgend seien einige Beiträge und Erfahrungen über die Wirkung des Digipuratums aus der Zeit des letzten halben Jahres (von Juni bis Dezember 1911) angeführt:

I. Frau M., 28 Jahre alt, klagt bei der Aufnahme über schwere Atemnot und Herzklopfen.

Stat. praes.: Temperatur 31,6, Gesicht blaß, Lippen zyanotisch, Atmung beschleunigt, Herzaktion äußerst erregt, Leib vorgewölbt, an den Unterschenkeln Oedeme.

Auf den Lungen keine Dämpfung, aber zahlreiches Giemen, die Herzgrenzen nach rechts und links verbreitert, Herzstoß im V. Interkostalraum, in breiter Ausdehnung sich über die Mamillarlinie nach außen um 2 Finger breit erstreckend. An der Herzspitze ein lautes, schabendes, systolisches und ein leiseres diastolisches Geräusch. II. Pulmonalton verstärkt, Puls äußerst unregelmäßig, klein, weich, beschleunigt (96 Schläge pro Minute). Blutdruck 100 mm Hg (wie auch in den folgenden Fällen mit dem

Apparat nach Riva-Rocci mit der 12 cm breiten von Recklinghausen'schen Manschette gemessen). Es handelte sich also um eine Mitralinsuffizienz und -stenose mit ausgesprochenen Stauungserscheinungen, denn auch der untere Leberrand überragte in der rechten Mamillarlinie den Rippenbogen um Handbreite und war gering druckempfindlich. Der Urin enthielt Eiweiß (ca. $^1/_4$ ‰). Die 24stündige Menge konnte leider vor Einleitung der Therapie nicht gemessen werden, denn der Zustand der Patientin war nach 10stündiger Bettruhe ein derartig bedrohlicher geworden, daß sofort eingegriffen werden mußte. Es wurde eine Ampulle, enthaltend 0,1 g Digipuratum, intravenös injiziert. Nach $1^1/_2$ Stunden war nicht nur eine subjektive, sondern auch eine objektive Besserung eingetreten. Die Herzaktion war bedeutend ruhiger geworden, der Blutdruck auf 110 mm Hg gestiegen, der Puls war, wenn auch noch unregelmäßig, so doch bedeutend besser zu fühlen, die Frequenz betrug noch 86 pro Minute.

Eine nochmalige Injektion von 0,1 Digipuratum brachte weitere Besserung, sodaß nach 12 Stunden der Blutdruck auf 120 mm Hg gestiegen, die Pulsfrequenz auf 80 Schläge gefallen war. Jetzt konnte mit der Einverleibung per os weitergefahren werden und zwar wurden täglich 2 Tabletten à 0,1 verordnet, die zuerst gemessene 24stündige Urinmenge betrug 700 ccm bei einer Flüssigkeitsaufnahme von 1200 ccm. Sie stieg in den nächsten Tagen auf 800, 900 und erreichte am vierten Tag 3100 ccm.

In den nächsten 10 Tagen schwankte sie bei einer durchschnittlichen Flüssigkeitsaufnahme von 1300 ccm zwischen 1600 und 2200 ccm, sodaß die Diurese durchschnittlich um 500 bis 600 ccm überwog. In dieser Zeit schwanden auch die Stauungserscheinungen, zuerst die Oedeme an den Beinen; am längsten war die Lebervergrößerung nachzuweisen. Bei der Entlassung war der Urin eiweißfrei, die Stauungserscheinungen und das diastolische Geräusch völlig geschwunden, doch bestand noch die Verbreiterung des Herzens nach links, das systolische Geräusch an der Spitze und unregelmäßiger Puls. Unangenehme Erscheinungen vom Magen aus wurden nicht beobachtet.

Daß bei nicht genügender ärztlicher Ueberwachung auch Digipuratum bedenkliche Intoxikationserscheinungen hervorrufen kann, lehrt das weitere Schicksal der Patientin. Sie gelangte nach 3 Monaten wieder zur Aufnahme und gab an, in den letzten

Wochen bei der Arbeit wieder geschwollene Beine bekommen und wenig Urin gelassen zu haben. Sie habe deshalb täglich 2 Tabletten Digipuratum genommen, doch sei das Befinden immer schlechter geworden. Die Gesamtmenge des gebrauchten Digipuratums konnte zuverlässig nicht festgestellt werden. Temperatur bei der Aufnahme 35,6; Herzbefund wie das erste Mal. Puls kaum fühl- und zählbar (über 100), Blutdruck 130 mm Hg. 24stündige Urinmenge 500 ccm, enthält ca. $^3/_4{}^0/_{00}$ Eiweiß. Es besteht Kopfschmerz, Erbrechen, Leberschwellung. Auf Bettruhe und ausschließliche Milchdiät hin, $1^1/_2$ Liter pro Tag, stieg die Diurese über 700, 1200, am vierten Tag auf 4000, am fünften auf 4500 ccm. Die Pulsfrequenz betrug am fünften Tag 70, der Blutdruck 105 mm Hg. Es machte den Eindruck, als ob bei mehr oder minder bestehender Niereninsuffizienz das Digipuratum zur Kumulation gelangte und nachdem durch Bettruhe und Milchdiät bessere Verhältnisse geschaffen waren für die Ausscheidung der toxisch wirkenden Dosis, die normale Digitaliswirkung sich geltend machte. Für die nächsten 15 Tage betrug die Diurese bei Besserung des Allgemeinbefindens im Durchschnitt 1500 ccm, dann wurden wieder kleine Dosen Digipuratum (intravenös injiziert) anstandslos ertragen, worauf bei langsam eintretender Kompensation die Diurese bei durchschnittlich 1850 ccm Flüssigkeitsaufnahme auf 2100 ccm im Durchschnitt stieg mit einer Höchstmenge von 3300 ccm Urin am zweiten Tag nach Beginn der Digipuratumbehandlung. Am zweiten Tag war auch die Pulsfrequenz bis 48 zurückgegangen, am vierten erreichte sie 60, bei einem Blutdruck von 120 mm Hg.

Dieser etwas ausführlich beschriebene Fall ist bemerkenswert deshalb, weil er zeigt

1. die prompte Wirkung der intravenösen Injektion,
2. daß Digipuratum bei vorsichtiger Dosierung gut vertragen wird,
3. daß bei nicht genügender ärztlicher Beobachtung gefährliche Intoxikationserscheinungen auftreten können,
4. daß (für diesen Fall wenigstens) das Digipuratum, nachdem die Vergiftungserscheinungen abgelaufen waren, nicht nur wieder vertragen wurde, sondern auch seine günstigen Wirkungen auf Kreislauf und Diurese wieder entfaltete.

II. J. D., 52 Jahre alt, außer rechtsseitiger Lungenentzündung vor 2 Jahren nie ernstlich krank. Seit 14 Tagen Husten, Atemnot, geschwollene Beine.

Stat. praes.: Gesicht und Lippen zyanotisch, Atmung sehr frequent, starke Dyspnoe, die ganze rechte hintere Lungenseite leicht gedämpft; über beiden Lungen Vesikuläratmen, daneben diffuse trockene Rasselgeräusche.

Herzdämpfung nach rechts verbreitert; ausgesprochene epigastrische Pulsation, Herzstoß 1 cm nach links von der Mamillarlinie verlagert. Systolisches Geräusch an der Herzspitze, Verstärkung des II. Pulmonaltones. Puls klein und unregelmäßig, 96 pro Minute. Blutdruck 105 mm Hg.

Abdomen: geringer Aszites, Leberdämpfung reicht in der rechten Mamillarlinie bis 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. An beiden Unterschenkeln Oedeme.

Urin: 1800 ccm Tagesmenge, eiweiß- und zuckerfrei. Es handelte sich also hier um eine Mitralinsuffizienz mit allgemeinen Stauungserscheinungen.

Schon auf Bettruhe hin trat eine merkliche Besserung der Stauungserscheinungen und ein geringer Anstieg der Diurese von 1800 auf 2000 ccm ein. Vom fünften Tag an jedoch schien das Befinden stationär zu bleiben, so daß am achten Tage eine Digipuratumkur eingeleitet wurde, deren Wirkung folgende Tabelle veranschaulicht:

Datum	Puls a. m.	Puls p. m.	Blutdruck mm Hg	Flüssigkeitsaufnahme ccm	Diurese ccm	Ordination Digipuratum	Körpergewicht
5. 8.	86	80	105	1800	1900	—	57 kg
6. 8.	76	80	100	1540	1900	4×0,1	—
7. 8.	76	76	103	1400	2000	4×0,1	—
8. 8.	70	76	115	1500	2500	2×0,1	—
9. 8.	64	58	110	1100	2600	2×0,1	55 ½ kg
10. 8. Kopfschmerz, Flimmern vor den Augen							
10.—14. 8. Aussetzen des Digipuratums							
15. 8.	52	54	118	1400	2400	1×0,1	
16. 8.	50	54	118	1300	2250	1×0,1	54 kg

Das Digipuratum wurde dann noch acht Tage zu 2×0,1 g weiter gegeben, ohne daß noch einmal über Beschwerden geklagt wurde, sodaß es zweifelhaft erscheint, ob das Unwohlsein vom 10. 8. auf seine Rechnung zu setzen ist. Bei der Entlassung

waren sämtliche Stauungserscheinungen geschwunden, der Puls war noch leicht unregelmäßig, aber von normaler Frequenz, das systolische Geräusch an der Spitze nur noch ganz leise zu hören.

III. Frl. P., 42 Jahre alt, seit mehreren Monaten von fremder Seite Eiweiß im Urin nachgewiesen. Seit fünf Tagen Anfälle von Bewußtlosigkeit, Krämpfe, viel Erbrechen.

Stat. praes.: Bleiches, gedunsenes Aussehen, starke Oedeme, Konvulsionen, Atmung sehr frequent, oberflächlich; andauerndes Erbrechen, im Erbrochenen Harnstoff nachweisbar.

Lungen: o. B.

Herz: nach rechts nicht vergrößert, Herzstoß 2 Querfinger breit außerhalb der Mamillarlinie; keine Geräusche; II. Aortenton stark akzentuiert. Puls sehr frequent (120 pro Min.), hart, Blutdruck 250 mm Hg. Urin enthält ca. 2 ‰ Eiweiß; im Sediment zahlreiche gekörnte Zylinder. Bei weiter fortdauerndem Erbrechen wird durch Schwitzkuren, ausgiebigen Aderlaß, Milchdiät, Beseitigung der bestehenden Obstipation vorübergehende Besserung erzielt, doch bleiben Kopfschmerzen, Schwindelanfälle und Schmerzen in der Herzgegend weiter bestehen. Den Erfolg der weiteren medikamentösen Therapie zeigt nachfolgende Tabelle:

Datum	Puls a. m.	Puls p. m.	Aufgenomm. Flüssigkeitsmenge ccm	Diurese ccm	Blutdruck mm Hg	Ordination	Eiweiß
1. 9.	120	120	650	300	250	—	2 ‰
2. 9.	110	110	600	500	—	3×1,0 Diuretin	
3. 9.	90	110	650	700	—	3×1,0 »	
4. 9.	90	96	830	800	—	3×1,0 »	
5. 9.	80	80	800	700	—	—	
6. 9.	84	86	750	600	236	—	1 ‰
7. 9.	110	100	930	350	—	3×0,1 Digipur.	
8. 9.	96	96	750	550	—	3×0,1 »	
9. 9.	100	96	1260	900	240	2×0,1 »	
10. 9.	120	120	1260	1000	—	2×0,1 »	
11. 9.	120	120	1140	950	—	2×0,1 »	3/4 ‰
12. 9.	120	120	1200	1300	—	2×0,1 »	
13. 9.	110	120	1350	1280	—	2×0,1 »	
14. 9.	100	100	1300	1250	—	2×0,1 »	
15. 9.	96	90	1200	1300	250	2×0,1 »	
16. 9.	120	120	1400	1100	—	1×0,1 »	
17. 9.	100	100	1400	1450	—	1×0,1 »	
18. 9.	90	80	1500	1300	—	1×0,1 »	3/4 ‰
19. 9.	86	86	1450	1900	—	1×0,1 »	
20. 9.	96	100	1600	1550	250	1×0,1 »	

Wernarzer Wasser

Man sieht, die Wirkung des Diuretins, das in den ersten drei Tagen gegeben wurde, war auf die Diurese eine unbedeutende; am siebten Tag war die Urinausscheidung wieder auf 350 ccm zurückgegangen und der Zustand der Patientin ein äußerst bedrohlicher. Am siebten Tag begann die Digipuratumtherapie und damit das Einsetzen der Diurese, die fast immer steigend nach weiteren sechs Tagen 1300, nach 13 Tagen 1900 ccm erreichte. Das Digipuratum wurde fast drei Monate lang in kleinen Dosen und mit nur kurzen Unterbrechungen weitergegeben, immer gut vertragen und ohne Widerwillen genommen. Die Eiweißausscheidung konnte bei Milch- und kochsalzarmer Diät bis auf $^1/_2\,^0/_{00}$ herabgedrückt werden, dagegen blieben Blutdruck und Puls fast ganz unbeeinflußt. Es handelt sich eben um eine sicher seit längerer Zeit bestehende Nephritis, deren Komplikationen — es ist auch eine Retinitis albuminurica festgestellt — auch durch andere Mittel nicht mehr beseitigt werden können. Medikamentös wurde außer am Anfang dem Diuretin und dann dem Wernarzer Wasser nur noch Digipuratum gegeben. Selbst bei großem Skeptizismus wird man den übrigen therapeutischen Maßnahmen wie Bettruhe, Schwitzkuren, Milchdiät etc. nicht allein die günstige Wirkung zuschreiben können, sondern man wird ein gut Teil der gesteigerten Diurese auf Rechnung des Digipuratums setzen müssen, das, es sei noch einmal hervorgehoben, ausgezeichnet vertragen wurde. Anzunehmen ist, daß durch die vorangegangene Diuretinverordnung der Digitaliswirkung der Weg gebahnt wurde, da das Diuretin bei seiner spasmolytischen Wirkung auf die Gefäße für das Herz und bei Nephritis besonders für den linken Ventrikel günstigere Bedingungen schafft.

IV. S. F., 25 Jahre alt, Aorten- und Mitralinsuffizienz. Herzdämpfung nach links und rechts vergrößert, Herzstoß ein Querfinger breit außerhalb der Mamillarlinie. Diastolisches, gießendes Geräusch über der Aorta und dem Sternum zu hören, verstärkter II. Pulmonalton, systolisches Geräusch an der Mitralis und neben dem Pulmonalostium. Puls schnellend, unregelmäßig, frequent (96 pro Min.). Stauungserscheinungen von seiten der Leber (Leberdämpfung drei Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens), der Lunge

(Stauungsbronchitis und Dyspnoe). Im Urin Spuren von Eiweiß. An den Unterschenkeln Oedeme.

Datum	Puls	Flüssigkeitsmenge ccm	Urinmenge ccm	Ordination
				Digipurat. in Tabl.
17. 7.	96	1000	1700	—
18. 7.	92	1050	1850	4×0,1
19. 7.	80	1100	2440	4×0,1
20. 7.	62	1000	2000	3×0,1
21. 7.	62	950	1900	2×0,1
22. 7.	70	950	1450	2×0,1

Nach weiteren 10 Tagen Bettruhe waren die Stauungserscheinungen, besonders die Oedeme an den Unterschenkeln und die Dyspnoe geschwunden. Im Urin war kein Eiweiß mehr nachweisbar. Deutlich zu erkennen ist aus der Tabelle die Steigerung der Diurese und die Abnahme der Pulsfrequenz.

Da sich nach einigen Tagen, nachdem der Patient das Bett verlassen hatte, wieder Zeichen von Herzinsuffizienz einstellten, wurde mit einer zweiten Digipuratumkur, diesmal in kleineren Dosen, begonnen:

Datum	Puls	Aufgenommene Flüssigkeitsmenge ccm	Urinmenge ccm	Ordination
				Digipurat. in Tabl.
7. 8.	92	1000	1450	2×0,1
8. 8.	98	1000	1500	1×0,1
9. 8.	106	950	1250	1×0,1
10. 8.	88	850	1550	1×0,1
11. 8.	82	1100	1400	1×0,1
12. 8.	86	1300	1450	1×0,1
13. 8.	74	1170	1300	1×0,1
14. 8.	74	1440	1500	1×0,1
15. 8.	68	1400	1900	1×0,1
16. 8.	68	1090	1680	1×0,1
17. 8.	72	1250	2200	1×0,1
18. 8.	70	1300	2050	1×0,1
19. 8.	78	1300	2050	1×0,1
20. 8.	76	1130	2000	1×0,1

Als Patient nach weiteren 14 Tagen das Bett wieder verließ, traten keine Zeichen von Stauung mehr auf. Die Tabletten waren ausgezeichnet vertragen und vom Patienten, wenn auch nicht gerade als ein Genußmittel betrachtet, so doch ohne Widerwillen genommen worden, umsomehr, als sich sein subjektives Befinden nach Einnehmen der Tabletten immer bedeutend besserte.

V. B. A., 22 Jahre alt, vor 6 Monaten im Spital wegen Bronchitis behandelt. Herz damals: o. B. Seit ungefähr 10 Tagen Beklemmung auf der Brust, Gefühl der Schwere im Leib, geschwollene Beine.

Stat. praes.: Hochgradiges Anasarka der Haut des Bauches, des Rückens (vom 10. Brustwirbeldornfortsatz ab), des Hodens und der unteren Extremitäten. Herz nach links und rechts dilatiert, Herztöne sehr leise, rein. Puls oft aussetzend, klein, unregelmäßig, Blutdruck 98 mm Hg.

Medikamentös wurde zuerst eine Kombination von

Folia Digital.	0,1
Calomel	0,1
Diuretin	1,0

3 × tägl. 1 Pulver verordnet, worauf bei enormer Diurese rasches Schwinden der Oedeme eintrat.

Als Patient später das Bett verließ, stellte sich der frühere Zustand rasch wieder ein. Es wurde nun eine Digipuratumkur begonnen. Am 1. Tag 2 × 0,1, am 2. Tag 1 × 0,1 intravenös. Der diuretische Effekt war in diesem Fall weniger prompt. Am 3. Tag wurde mit der Therapie per os weitergefahren mit folgendem Resultat:

Datum	Puls	Aufgenomm. Flüssigkeitsmenge ccm	Urinmenge	Blutdruck	Ordination
					Digipuratum
19. 6.	90	1150	1100	115	—
20. 6.	86	1080	900	95	2 × 0,1 intravenös
21. 6.	90	1200	1200	—	1 × 0,1 »
22. 6.	80	1300	1400	—	3 × 0,1 Tabletten
23. 6.	80	1100	2000	103	3 × 0,1 »
24. 6.	76	950	1970	—	3 × 0,1 »
25. 6.	84	1170	2300	118	3 × 0,1 »
26. 6.	90	1200	3500	118	2 × 0,1 »
27. 6.	86	1300	5000	—	2 × 0,1 »
28. 6.	86	1250	3500	—	1 × 0,1 »

Am 28. 6. trat leichte Uebelkeit mit einmaligem Erbrechen ein.

Die Oedeme waren wieder zurückgegangen. Das Allgemeinbefinden zufriedenstellend, der Puls noch leicht beschleunigt, aber regelmäßiger und besser gefüllt. Die Wirkung trat bei der Digipuratumkur langsamer ein als bei der zuerst verordneten Medikation, jedoch war sie nachhaltiger, da die Oedeme, nachdem Patient das Bett zum zweiten Mal verlassen hatte, nicht mehr auftraten und er so wieder arbeitsfähig entlassen werden konnte. Bemerkt sei noch, daß laut mündlichem Bericht die Oedeme nach einigen Wochen Arbeit sich wieder eingestellt haben sollen. Doch beweist das nichts gegen das Digipuratum, sondern nur das, daß ein myokarditisches Herz, und um ein solches handelt es sich hier, wohl durch kein Mittel mehr für dauernde, schwere Arbeit geeignet gemacht wird.

VI. H. S., 46 Jahre alt, seit 4 Jahren nierenleidend.

Bei der Aufnahme Gesicht leicht gedunsen, Lippen zyanotisch. Ueber der rechten Lunge trockene Rasselgeräusche. Das Herz überragt nach links die Mamillarlinie um Fingerbreite. Herzstoß im VI. Interkostalraum schwach fühlbar. Herztöne sehr leise, rein. II. Aortenton stark akzentuiert. Puls regelmäßig, hart, 80 Schläge pro Minute. Blutdruck 160 mm Hg.

Das Abdomen zeigt Aszites, Leberschwellung, Venenzeichnung; Urin enthält $^3/_4$ ‰ Eiweiß; Sediment äußerst spärlich, keine Zylinder. Unterschenkel stark ödematös.

Eine ziemlich energische Digipuratumkur zeigte folgendes Ergebnis:

Datum	Puls	Aufgenomm. Flüssigkeitsmenge ccm	Urinmenge ccm	Blutdruck mm Hg	Ordination
					Digipurat. in Tabl.
20. 11.	80	1150	900	150	5×0,1
21. 11.	90	1200	1400	150	4×0,1
22. 11.	80	1160	1900	150	4×0,1
23. 11.	78	1300	2300	150	3×0,1

24. 2. Patient fühlt sich subjektiv viel besser und entzieht sich der weiteren Behandlung, die nach 4 Tagen eine Steigerung der Diurese von 900 auf 2300 ccm hervorrief. Auch hier wurden trotz der ziemlich hohen Dosen keine Störungen des Allgemeinbefindens hervorgerufen. Puls und Blutdruck waren wie in Fall II nicht wesentlich beeinflußt worden.

VII. L. P., 50 Jahre alt, seit drei Wochen Pleuritis exsudativa dextra. Mit hochgradiger Atemnot, kleinem, sehr frequentem Puls eingeliefert am 14. 10. Herz stark nach links verdrängt. Punktion wegen Kollaps vorzeitig unterbrochen. Zur Unterstützung der Resorption des Exsudats Digipuratumkur.

Datum	Puls	Aufgenommene Flüssigkeitsmenge ccm	Urinmenge ccm	Ordination
				Digipurat. in Tabl.
18. 10.	110	1200	1500	—
19. 10.	90	1170	—	4×0,1
20. 10.	90	1350	1900	3×0,1
21. 10.	86	1400	1800	3×0,1
22. 10.	80	1370	1900	2×0,1
23. 10.	76	1900	1800	2×0,1
24. 10.	76	1750	2000	—
25. 10.	70	1500	2600	—

Die Steigerung der Urinausscheidung ist auch hier wiederum in die Augen fallend, ebenso die Abnahme der Frequenz des Pulses, der am fünften Tag der Behandlung kräftig und regelmäßig schlug.

Am 23. 10. war die rechts vorne bis zum oberen Rand der vierten Rippe reichende Dämpfung geschwunden und abgeschwächtes Vesikuläratmen zu hören. Auch an der Rückseite des Thorax begann die Dämpfung sich aufzuhellen und leises Vesikuläratmen war zu hören.

VIII. Bei dem jetzt zu beschreibenden Fall war ein Versagen der Digipuratumtherapie zu verzeichnen. Doch sei gleich im vornherein erwähnt, daß es sich hier um eine Erkrankung handelt, deren Diagnose auch auf Grund längerer Beobachtung nicht genau

gestellt werden konnte. Es handelte sich um die Invalidisierung eines 51 Jahre alten Mannes, der von anderer Seite als Simulant bezeichnet war. Er klagte über andauernde, unbestimmte Schmerzen in der Gegend des Herzens und der Magengrube, über Atemnot und Druck auf der Brust. Die durch starkes Fettpolster sehr erschwerte erste Untersuchung ergab ein stark nach rechts und wenig nach links verbreitertes Herz. Der Puls war regelmäßig, aber sehr frequent (150 pro Min.), ziemlich gut gefüllt. Nach eintägiger Bettruhe nahm die Vergrößerung nach rechts um $^1/_2$ cm ab, während das linke Herz normale Grenzen aufwies. Der Puls ging am zweiten Tag auf 120, am dritten Tag auf 96 pro Minute zurück. Der Blutdruck schwankte zwischen 135 und 140 mm Hg. Auffällig war ferner, daß am zweiten Tag keine absolute Herzdämpfung mehr herauszuperkutieren war. Nach geringer körperlicher Anstrengung betrug die Herzaktion wieder 136 Schläge. Stauungserscheinungen im großen Kreislauf waren nicht nachweisbar. Das Ergebnis der eingeleiteten Digipuratumkur wird durch folgende Zahlen ausgedrückt:

Datum	Puls	Aufgenomm. Flüssigkeit ccm	Urinmenge ccm	Blutdruck mm Hg	Ordination
					Digipurat. in Tabl.
13. 9.	136	1900	1450	133	1×0,1
14. 9.	136	2300	1400	—	4×0,1
15. 9.	100	—	1500	140	4×0,1
16. 9.	96	2000	2000	—	2×0,1
17. 9.	82	2200	1800	—	2×0,1
18. 9.	88	2350	1750	133	1×0,1
19. 9.	82	2300	1600	—	— leichte Übelkeit, Kopfschmerz
20. 9.	96	2270	1850	—	—
Das Digipuratum wurde für 14 Tage ausgesetzt und dann mit einer zweiten Kur in kleineren Dosen begonnen:					
5. 10.	102	2100	1900	140	2×0,1
6. 10.	96	2000	2300	—	2×0,1
7. 10.	116	1900	1800	—	1×0,1
8. 10.	96	2000	1750	128	1×0,1
9. 10.	100	2050	2400	—	2×0,1
10. 10.	96	2600	1780	—	2×0,1
11. 10.	100	—	1500	133	2×0,1
12. 10.	90	2730	1900	—	1×0,1
13. 10.	90	—	1850	—	1×0,1

Bei diesen Zahlen konnte man, da in den ersten fünf Tagen die Pulsfrequenz abnahm, den langsamen Eintritt der Digitaliswirkung erwarten. Dies erfüllte sich jedoch nicht, denn die Pulsfrequenz stieg wieder und Diurese und Blutdruck waren überhaupt nicht wesentlich beeinflußt worden. Vielleicht ist dieses Versagen auf nervöse Einflüsse (Patient hat seine Beschwerden, seitdem er ein Brusttrauma erlitt) zurückzuführen oder es war die Dosierung eine verfehlte.

IX. Dagegen wurde ein Fall von Myokarditis bei einem 48jährigen Mann sehr günstig beeinflußt. Schon zwei Monate vorher war durch eine Digipuratumkur die bestehende Herzinsuffizienz bedeutend gebessert worden. Aus unbekannten Ursachen trat wieder ein Rückfall ein: Zyanose, Atemnot, sehr frequenter (120) und häufig aussetzender Puls. Blutdruck 110 mm Hg. Trotz mehrtägiger Bettruhe keine Besserung. Eine Ampulle Digipuratum intravenös ließ nach zwei Stunden den Puls auf 106 Schläge zurückgehen; nach zwölf Stunden betrug er noch 96, während der Blutdruck auf 120 mm Hg gestiegen war. Zwölf Tabletten Digipuratum à 0,1 ließen in fünf Tagen normale Pulsverhältnisse und Besserung des Allgemeinbefindens zustande kommen.

X. Wirkungslos war Digipuratum bei einer schwer tuberkulösen Patientin, bei der sich bei hochgradiger Kachexie plötzlich Herzschwäche mit kleinem, sehr frequentem (120 Schläge) und weichem Puls einstellte. Zweimal tägl. 0,1 Digipuratum intravenös injiziert blieben ohne Wirkung; jedoch konnten auch andere Herzmittel keine Besserung mehr bringen.

Dagegen ist Digipuratum bei anderen Lungenkrankheiten, besonders der Pneumonie indiziert, bei der nach Huchard die Krankheit in der Lunge, die Gefahr in dem Herzen ist. Wir haben zahlreiche Fälle auch schwerer Natur bei älteren Patienten zur Heilung gebracht, wobei der rechtzeitigen Digipuratumverordnung sicherlich viel zu danken ist. Nur zwei Fälle möchte ich mir gestatten anzuführen:

1. N. R., 50 Jahre alt, Potator strenuus, rechtsseitige Pneumonie; Puls 116, leicht unregelmäßig, Blutdruck 120 mm Hg. Starke Delirien.

20. 8. Um 11 Uhr vormittags 1 Ampulle Digipuratum intravenös. Um 4 Uhr nachmittags: Puls 104, Blutdruck 130, regelmäßig, ziemlich gut gefüllt. Dann wieder intravenöse Injektion von 0,1 Digipuratum. Abends $7^1/_2$ Uhr: Puls 95, regelmäßig, Blutdruck 135 mm Hg.

Es wurde dann das Digipuratum in Tabletten weitergegeben; am 24. 8. erfolgte eine Pseudokrisis, am 28. 8. trat die endgültige Krisis ein. Herztätigkeit und Pulsbeschaffenheit hatten während dieser Zeit und der darauffolgenden Zeit der Pleuritis keinen Anlaß zu Befürchtungen gegeben.

2. K. F., 54 Jahre alt, rechtsseitige Oberlappenpneumonie, ebenfalls Delirien; ausgeprägter Ikterus, Zeichen beginnender Herzschwäche: sehr frequenter (130 Schläge), leicht unregelmäßiger Puls. Am Abend noch $2 \times 0{,}1$ Digipuratum intravenös, am nächsten Vormittag 4 Tabletten à 0,1 ließen schon am Abend einen bedeutend langsameren Puls (110 pro Min.) bei $39{,}4^0$ Temp. konstatieren. Von da ab verlief die Pneumonie ohne weitere Zwischenfälle.

Daß Digipuratum bei Pneumonie, wenn die Herzschwäche zu weit fortgeschritten ist, auch versagen kann, lehrt der Fall eines 60jährigen Patienten, der mit Zyanose des Gesichts, kleinem, unregelmäßigem Puls eingeliefert wurde. Die sofort vorgenommene intravenöse Injektion von $2 \times 0{,}1$ Digipuratum blieb erfolglos, ebenso die darauffolgenden Kampfer- und Koffeininjektionen. Die Sektion ergab nur eine linksseitige Unterlappenpneumonie im Stadium der grauen Hepatisation. Zum Teil war schon die Verflüssigung des Exsudats eingetreten. Das Herz war nicht dilatiert, der Herzmuskel zeigte makroskopisch keine degenerativen Veränderungen. Aus diesem Fall ist die Lehre zu ziehen, daß man bei jedem älteren Pneumoniker, auch wenn noch keine Herzschwäche vorhanden ist, ein Herzmittel geben soll, umsomehr, als wir jetzt im Digipuratum ein Präparat besitzen, das bei seiner genauen Dosierbarkeit und Hochwertigkeit eine verhältnismäßig rasche und zuverlässige Wirkung garantiert. Infolge seiner guten Bekömmlichkeit ist es besonders für längere Digitaliskuren bei chronischen Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems angebracht. Seine die Diurese anregende Wirkung läßt es am besten in Verbindung mit Diuretin bei Nephritis und Urämie gute Verwendung finden. Die Möglichkeit der

intramuskulären und besonders der intravenösen Applikation gestatten seine Anwendung auch dann, wenn rasche Hilfe erwünscht ist. Nach Rose (Berliner Klin. Wochenschrift No. 45, 1911) „sind die Erfolge bei intravenöser Injektion mindestens allen mit Digalen erzielten gleichzusetzen", so daß Digipuratum auch bei Fällen von akuter Herzschwäche verwandt werden kann.

Lebenslauf.

Am 7. September 1884 wurde ich in Hof a. Saale als Sohn des Weinhändlers und Hotelbesitzers Eugen Hail und dessen Ehefrau Christianna, geb. Fleischmann, geboren. Mit 6 Jahren kam ich in die Volksschule zu Hof. Von September 1895 bis Juli 1904 besuchte ich dortselbst das humanistische Gymnasium, das ich mit dem Zeugnis der Reife verließ, um beim 19. Inf.-Rgt. zu Erlangen vom 1. Okt. 1904 bis 1. Okt. 1905 als Einjähr.-Freiwilliger zu dienen. Gleichzeitig war ich als Jurist immatrikuliert.

Von Oktober 1905 ab widmete ich mich dem Studium der Medizin. Im Sommersemester 1908 bestand ich in München die ärztliche Vorprüfung. Zu Beginn des Wintersemesters 1910—1911 unterzog ich mich in Erlangen der ärztlichen Staatsprüfung, die ich am 20. Dezbr. 1910 bestand.

Von meiner Studienzeit verbrachte ich das 1. Semester in Erlangen; das 2.—6. in München, das 7. in Leipzig, das 8. in München, das 9. und 10. in Erlangen. Seit 1. Januar 1911 befinde ich mich als Medizinalpraktikant am Bürgerspital zu Diedenhofen-Beauregard, wo ich in den ersten 6 Monaten auf der chirurgischen, im 2. Halbjahr auf der inneren Station tätig war.

Literatur.

1. *Berri,* Med. Klinik, Genua: »Beitrag zur Digitalistherapie«. La Clinica Medica Italiana, 1910.
2. *Boos* und *Lawrence,* Massachusetts General-Hospital, Boston: »Die neueren Herzmittel«. Interst. Med. Journ., 1911, No. 6.
3. *Boos, Newburgh* und *Marks,* Massachusetts General-Hospital, Boston: »Erfahrungen mit Digipuratum«. The Boston Medical and Surgical Journal, 1910, No. 6.
4. *Brugsch,* II. Med. Univ.-Klinik, Berlin: »Fortschritte in der Therapie der inneren Medizin«. Med. Klinik, 1911, No. 1.
5. *Buttersack,* Berlin: »Aus der Praxis für die Praxis«. Deutsche Militärärztl. Zeitschr., 1909, Heft 18.
6. *Franzen,* Physiol. Institut der Kgl. Tierärztl. Hochschule, Hannover: »Untersuchungen über die Wirkungen von Digipuratum-Knoll und seine Verwendbarkeit in der Veterinär-Medizin«. Dissertation Bern, 1910.
7. *Freund,* Städt. Krankenhaus, Wiesbaden: »Herzmittel im Froschversuch«. Med. Klinik, 1909, No. 16.
8. *Gottlieb,* Pharm. Institut der Universität, Heidelberg: »Über die physiologische Wertbestimmung von Arzneimitteln«. Münchener Med. Wochenschrift, 1908, No. 24.
9. *Gottlieb* und *Tambach,* Heidelberg und Ludwigshafen a. Rh.: »Über Digipuratum«. Münchener Med. Wochenschrift, 1911, No. 1.
0. *Grober,* Städt. Krankenhaus, Essen: »Erfahrungen über Ersatzmittel der Digitalisdroge«. Med. Klinik 1909, No. 31.
1. *Hedinger,* Med. Klinik, Tübingen: »Über die Wirkungsweise von Nieren- und Herzmitteln auf die kranke Niere«. Deutsches Archiv für klin. Med., 1910, Heft 3 und 4.
2. *Hensel,* Deutsches Hospital, New York: »Die physiologische Wirkung und Einstellung der Digitalis«. American Medicine, Nov. 1910.
3. *Hoepffner,* Badenweiler: »Gesichtspunkte für die Einführung des Extractum digitalis depuratum«. Münchener Med. Wochenschrift, 1908, No. 34.
4. *Linke,* Wiederau: »Digipuratum«. Therapeutische Neuheiten, Dezember 1908.
5. *Linzenmeier,* Bürgerspital, Colmar: »Über innerliche Anwendung von g-Strophantin«. Dissertation, Heidelberg 1909.
6. *Massalongo* und *Gasparini,* Haupthospital von Verona: »Die schnelle Wirksamkeit der Digipuratuminjektionen«. Gazzetta degli Osped. e delle Clin., 1911, No. 95.

17. *Moore,* Minneapolis: »Digitalis«. Journal of the Minn. State Medical Ass., 1910, No. 21.

18. *Müller,* Med. Univ.-Klinik, Heidelberg: »Beiträge zur Kenntnis der Digitalisbehandlung«. Münchener Med. Wochenschrift, 1908, No. 51.

19. *Müller,* Med. Univ.-Klinik, Heidelberg: »Beiträge zur Kenntnis der Digitalisbehandlung«. Münchener Med. Wochenschrift, 1909, No. 18.

20. *Ortner,* Med. Univ.-Klinik, Innsbruck: »Therapie der Arteriosklerose«. Jahreskurse für ärztl. Fortbildg., 1911, Heft 2.

21. *Riebold,* Dresden: »Ueber die Anwendung einiger neuer bezw. weniger gebräuchlichen Medikamente bei Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz«. Münchener Med. Wochenschrift, 1910, No. 36.

22. *Rose,* Med. Univ.-Klinik, Straßburg i. E.: »Ueber Digipuratum solubile Knoll«. Berliner Klin. Wochenschrift, 1911, No. 45.

23. *Smith,* Boston: »Ein Fall von lange bestehendem kardialen Hydrops, der mit Digipuratum und Diuretin behandelt wurde«. The Boston Medical and Surgical Journal, 1910, No. 6.

24. *Spiethoff,* Med. Univ.-Klinik Jena: »Salvarsan bei Syphilis«. Münchener Med. Wochenschrift, 1911, No. 4.

25. *Szinnyei,* St. Rochus-Spital, Budapest: »Bemerkungen zur Wirkungsweise der Digitalis«. Orvosi Hetilap, 1909, No. 17—22.

26. *Schüttler,* Pharm. Institut d. Kgl. Tierärztl. Hochschule, Berlin: »Versuche über die Wirkung des Extractum Digitalis depuratum — Digipuratum — bei Tieren.« Dissertation, Gießen 1909.

27. *Steshinsky,* Therapeut. Klinik der Universität, Kasan: »Digipuratum als Herzmittel«. Praktitscheski Wratsch, 1909, No. 45.

28. *Tissot,* Chaux-de-Fonds: »Digitalis und die Digitalisgruppe«. The American Journal of Clinical Medicine, Mai u. Okt., 1909.

29. *Tissot,* Chaux-de-Fonds: »Die therapeutische Entgiftung des Blutes«. Folia Serologica, 1909, Band III, Heft 1.

30. *Veiel,* Med. Univ.-Klinik, Tübingen: »Ueber Digipuratum-Knoll«. Münch. Med. Wochenschrift 1910, No. 39.

31. *Worth Hale,* Gesundheitsamt der Vereinigten Staaten, Washington: »Vergleich der Wirkungsstärke des Digipuratums«. Journal of the American Med. Ass., 1910, No. 2, S. 129.

32. *Worth Hale,* Gesundheitsamt der Vereinigten Staaten, Washington: »Digitaliseinstellung und die Veränderlichkeit der Droge und ihrer Zubereitungen«. Hygienic Laboratory, Bulletin 74, Jan. 1911.

33. *Wunderlich,* Med. Klinik, Freiburg i. Br.: »Beiträge zur Typhusepidemie vom Frühjahr 1910 in Freiburg«. Dissertation, Freiburg i. Br. 1911.